

UNTERSUCHUNGEN ZUR B-ZELLENFUNKTION DES
PANCREAS 24 STUNDEN NACH
GYNÄKOLOGISCHEN OPERATIONEN

von
Joachim Eberhard Stumpner
aus
Fürth/Bayern

1976

1977 # 24

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

UNTERSUCHUNGEN ZUR B-ZELLENFUNKTION DES PANCREAS 24 STUNDEN NACH GYNÄKOLOGISCHEN OPERATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Joachim Eberhard Stumpner
aus
Fürth/Bayern

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. K.-G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 13. August 1976

M E I N E N E L T E R N G E W I D M E T



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546228_0094

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Untersuchte Patienten	2
III. Analysenverfahren	5
IV. Statistische Methoden	10
V. Ergebnisse	14
VI. Besprechung	20
VII. Zusammenfassung	24
VIII. Literatur	25

I. EINLEITUNG

Extrazelluläre Glucosekonzentration und sezerniertes Insulin korrelieren. Diese Beziehung ist jedoch einseitig ausgerichtet. Hemmung der Glucoseoxydation verringert immer die Inkretion; bei gehemmter Inkretion kann die Oxydation der Glucose aber völlig ungestört ablaufen. Es scheint gleichgültig zu sein, auf welchem Weg Glucose den Glucose-6-Phosphat-pool und damit die weiteren Abbauwege erreicht. Glucose kann entweder aus dem Extrazellulärraum oder aus intrazellulären Glykogenreserven kommen. In Folge von "Streß" können Katecholamine und Glucocorticoide die Wirkung und die Freisetzung von Insulin beeinflussen (1). Kennzeichen für die Wirkung der Glucocorticoide ist die Hyperglykämie. Die Schwere eines Schocks, Traumas oder chirurgischen Eingriffs haben auf die Insulininkretion unterschiedlichen Einfluß (1/8/9/14/18).

Neuere Untersuchungen lassen vermuten, daß die allgemeine Ansicht, eine verzögerte oder gehemmte Insulinfreisetzung sei die häufigste metabolische Störung des Diabetes mellitus, für ein diabetisches Frühstadium nicht unbedingt zu gelten braucht (5/6/13).

Ziel der Studie war es, die Insulininkretion auf den Glucosereiz hin bei Frauen nach chirurgischen Eingriffen am Genitale in einer frühen postoperativen Phase zu überprüfen. Mathematische und statistische Methoden sollten helfen, das komplexe System der Glucosehomöostase in dieser Phase besser zu beschreiben. Insbesondere sollte die Beziehung initiale Insulinfreisetzung- k-Wert analysiert werden.

II. UNTERSUCHTE PATIENTEN

In dem Zeitraum vom 1.6.1974 bis zum 30.10.1975 wurden 60 stoffwechselgesunde Frauen, die zur Abklärung eines klinischen Befundes des Genitales stationär aufgenommen wurden, mit Glucose intravenös präoperativ und am 1. Tag postoperativ belastet (0,33 g/kg KG). Die Vorbereitung und Durchführung des Toleranztestes erfolgten nach den Empfehlungen der AMERIKANISCHEN DIABETESGESELLSCHAFT. Eine Standarddiät (200 g Kohlenhydrate, 60 g Fett sowie 80 g Eiweiß) erhielten alle Patienten über 3 Tage vor der ersten Untersuchung. Nach einer Nüchternperiode von 8 Stunden - auch in der postoperativen Phase - wurden alle Untersuchungen morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr begonnen. 10 Minuten nach Legen eines Polyäthylenkatheters in die Kubitalvene wurde eine 30%ige Glucose in der Dosierung von 0,33 g/kg KG injiziert. Mit physiologischer Kochsalzlösung wurde der Katheter anschließend gespült. In der postoperativen Phase wurden die Blutentnahmen aus einem am anderen Arm gelegten Polyäthylenkatheter entnommen. Die Untersuchungsdauer betrug 60 Minuten. Während des gesamten Versuches verblieben die Patienten auf einer Untersuchungs- oder im Bett.

Venenblut wurde aus dem Katheter vor Testbeginn und dann in Abständen von 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten entnommen. Bei allen Untersuchungen wurden die Konzentrationen des immunologisch meßbaren Insulins, außerdem die Glucosekonzentrationen im Venenblut bestimmt.

2/3 der untersuchten Frauen hatten ein Übergewicht von mehr als 10%. Im einzelnen wurden folgende chirurgische Eingriffe vorgenommen:

Abdominale Hysterektomie und Adnektomie bds.	(n = 28)
Vaginale Hysterektomie	(n = 27)
Abdominale Adnektomie	(n = 2)
Sonstige Laparotomien	(n = 3)

Die histologischen Diagnosen waren Cervixcarcinom (einschließlich Carcinom in situ; n = 14), Endometriumcarcinom (n = 2), Uterus myomatosus (n = 25), Endometriose (n = 3), Uterussarkom (n = 1), Sigmacarcinom (n = 1), unauffällige Befunde einschließlich gutartiger Ovarialcysten (n = 14). Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 51,9 Jahre (Schiefe 0,31).

In der postoperativen Phase setzte sich das Infusionsprogramm aus den in Tabelle 1 dargestellten Lösungen zusammen. Im Durchschnitt wurden pro 24 Stunden 1400 Kalorien mittels Zuckeraustauschstoffen (Sorbit, Xylit, Laevulose) gegeben.

7 Stunden vor der Belastung mit Glucose wurde ausschließlich Ringerlösung bzw. physiologische Kochsalzlösung infundiert.

Tab. 1: Infundierte Lösungen postoperativ

Tutofusin B	100 ml enthalten	
	NaCl	1,461 g
	Na-acetat $\cdot 3H_2O$	2,721 g
	KCl	1,118 g
	KH_2PO_4	1,361 g
	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0,508 g
	Sorbit	50,00 g
Tutofusin EZX	100 ml enthalten	
	NaCl	5,26 g
	Na-acetat $\cdot 3H_2O$	3,40 g
	Na_2CO_3	1,59 g
	KCl	0,373 g
	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0,508 g
	L-Apfelsäure	1,34 g
	Xylit	20,00 g
Plasma-Protein-Lösung 4%	100 ml enthalten	
	Protein	4,0 g
	Glucose	3,0 g
	Natriumcapylat	0,0665 g
	Natrium	100 mval/l
	Kalium	5 mval/l
Laevulose 10%	1000 ml enthalten	
	Fructose	100,0 g
Ringer-Lösung		
NaCl - Lösung 0,9%		

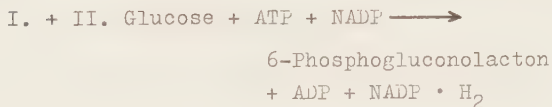
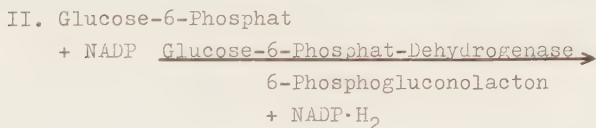
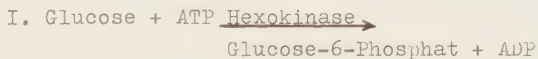
III. ANALYSENVERFAHREN

1. Chemische Nachweise

1.1. Glucose

Enzymatische Glucosebestimmungen mit Hexokinase/
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Meßgröße ist die Reduktion von NADP, die im langwelligen UV-Bereich gemessen werden kann (Hg 366, Hg 334). Die Gesamtreaktion lautet:



Die Methode ist sehr spezifisch; durch Hexokinase wird zwar neben Glucose noch Fructose und Mannose

phosphoryliert; die entsprechenden Zuckerphosphate reagieren aber nicht mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Der Test gilt als die geeignetste Methode zum Nachweis der "wahren Glucose".

Modifizierte Originalmethode (SCHMIDT; 17):

0,1 ml Blut werden mit 1,0 ml 3%iger (0,33 M) Perchlorsäure enteiweißt. 0,2 ml vom Überstand werden mit 2,0 ml Triäthanolaminpuffer (0,3 M, pH = 7,5; Zusatz von 3 mM Magnesiumsulphat) einpipettiert. Anschließend werden 0,02 ml NADP-Lösung (0,012 M) und 0,02 ml ATP-Lösung (0,016 M) hinzugegeben und gemischt. Dann wird die Ausgangsextinktion (E_0) bestimmt und die Reduktion durch Zusatz von 0,01 ml des Enzymgemisches (1 mg Hexokinase + 2 mg Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase pro ml) gestartet. Die Gesamtreaktion ist in der Regel nach 10 Minuten ausgefallen (bei Verwendung der fertigen Testpackungen kann es gelegentlich länger dauern, bis die Reaktion beendet ist).

Insulin

Bestimmung des Serum-Insulins (Radioimmunassay Boehringer Mannheim GmbH, Bestellnummer 10 600 und 10 601) (2).

Im Prinzip handelt es sich bei dieser Methode um die Konkurrenz radioaktiv markierten Hormons mit unmarkiertem Insulin um die Bindungsstellen an einem polystyrolfixierten Antikörper. Durch Zugabe einer definierten Menge Insulin-Jod-125 und einer definierten

Menge Probenserum in ein antikörper-beschichtetes Reagensgläschen ist ein System erstellbar, in welchem diese Verdrängungsreaktion stattfinden kann. Je höher die unmarkierte Insulinkonzentration, umso niedriger ist die im β -Counter nachweisbare Impulsrate durch markiertes Insulin, da weniger Tracerstoff in den getrockneten Röhrchen adsorbiert bleibt.

Zur Bestimmung der unbekannten Seruminsulin-Konzentration wurden jeweils Zweifachproben angesetzt. Die Auswertung erfolgte rechnerisch gegen eine aus unmarkiertem Standardinsulin im selben Versuchsansatz erstellte Eichkurve.

Für den Test werden verwandt:

- 1) Mit Insulinantikörpern von Meerschweinchen beschichtete Reagensgläschen sowie nicht antikörperbeschichtete Leerwertgläschen
- 2) 5 Standardinsulinlösungen definierter Konzentration (10, 40, 110, 220, 320 μ E/ml Insulin in 40 mM Phosphatpuffer; pH 7,4)
- 3) eine mit Jod-125 markierte Lösung von Insulin (= Tracer) in 40 mM Phosphatpuffer vom pH-Wert 7,4 bei einer Gesamtradioaktivität von ca. 6 μ C
- 4) ein Szintillationscounter, der auf Jod-125 eingestellt ist

Der Tracer wird in 50 ml aqua bidest. gelöst und 30 Minuten stehengelassen. Danach wird mit 250 ml

aqua bidest. aufgefüllt und gemischt.

Das lyophilisierte Insulin der Standardlösung 1 ($\hat{=}$ 10 μ E/ml) wird in 2,0 ml aqua bidest., das der Standardlösungen 2 - 5 (40, 110, 220, 320 μ E/ml Insulin) in je 1,0 ml aqua bidest. gelöst.

Zur Herstellung der Standardproben werden in 5 Paaren antikörperbeschichteter Reagensgläsern je 0,1 ml der entsprechenden unmarkierten Standardinsulinlösung 1 - 5 pipettiert sowie je 1,0 ml der Tracerlösung.

Die Genauigkeit der Bestimmung wird durch den Doppelansatz einer Leerwertprobe erhöht, die mit je 0,1 ml der Standardlösung 1 sowie je 1,0 ml der Tracerlösung in nicht antikörperbeschichteten Reagensgläsern erhalten wird. Der Serumprobendoppelansatz erfolgt analog dem Standardansatz. Es werden jeweils 0,1 ml haemolysefreies Serum zusammen mit je 1,0 ml Tracer in antikörperbeschichtete Reagensgläsern gegeben.

Standard-, Leerwert- und Serumprobenansätze werden gut gemischt und für 15 - 19 Stunden bei +4°C inkubiert. Während dieser Zeit stellt sich ein Gleichgewicht von absorbiertem und gelöstem Tracer ein in Abhängigkeit von der Menge an vorhandenem unmarkierten Serumproben- bzw. Standardprobeninsulin.

Nach Abschluß der Inkubation wird das Gemisch im Röhrchen mit dünner Absaugnadel entfernt. Die Röhrchen werden mit Wasser gespült und durch Absaugen getrocknet. Im Szintillationscounter werden nun die Aktivitäten der Standardproben ermittelt, Impulsratenmittelwerte gleicher Proben berechnet, sowie die gemittelte

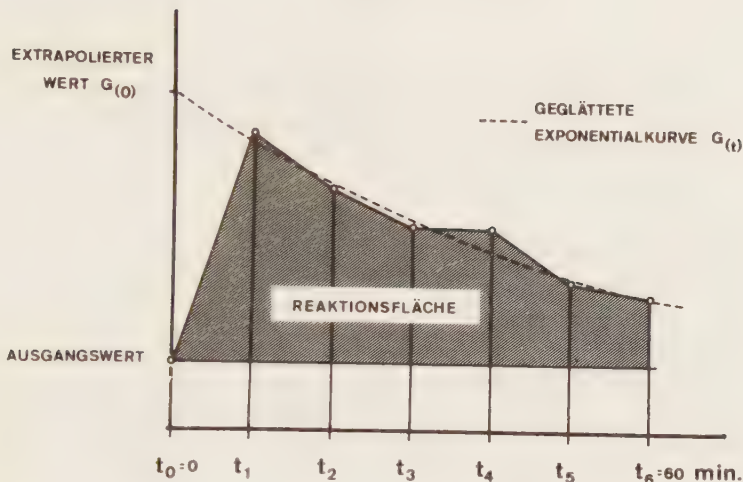
Zählrate des Leerwertes von jener der Standardproben subtrahiert. Die Impulsrate wird über die Meßzeit von 1 Minute ermittelt. Anhand der Impulsraten der Standardproben läßt sich eine Eichkurve aufstellen (Abszisse = Insulinkonzentration, Ordinate = Impulsrate der leerwertkorrigierten Mittelwerte der Standard- und Serumproben). Die unbekannten Insulinkonzentrationen der Serumprobenansätze werden im Vergleich mit dieser Eichkurve ermittelt. Hohe Impulsraten bedeuten dabei niedrige Seruminsulinkonzentrationen und umgekehrt.

Der Test kann nicht für biologisch aktives Insulin spezifisch sein, sondern lediglich insulinantigen-spezifisch. Vorhandenes Proinsulin mit insulineigener Antigenstruktur kann deshalb nicht differenziert werden.

IV. STATISTISCHE METHODEN

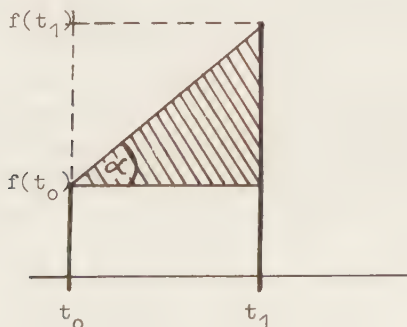
Die statistische Auswertung erfolgte im Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg mit Hilfe des Programmpakets STATSYS und mit eigenen Programmen des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. L. HORBACH).

1. Zunächst wurde eine Deskription der Verteilung der Variablen Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite von den erhaltenen Meßergebnissen vorgenommen.
- 1.1. Ferner interessierte der Vergleich der Variablen an verschiedenen Zeitpunkten. Um aus der Menge von Einzelwerten bei bestimmten Versuchsbedingungen eine einzige charakterisierende Zahl zu erhalten, war eine Datenreduktion notwendig. Zur Datenreduktion boten sich folgende zwei Möglichkeiten an:
 - 1.1.1. Die Glucosetoleranz (k-Wert) wurde mathematisch, ausgehend von dem Modell des exponentiellen Abfalls der Blutglucose, ermittelt (11). Dabei konnte man davon ausgehen, daß zum Zeitpunkt $t_1 = 5$ Minuten nach Beendigung der Glucoseinjektion, im gesamten Verteilungsraum die Blutglucosekonzentration ausgeglichen war.
 - 1.1.2. Die Reaktionsflächen für Insulin und Glucose im gesamten Meßzeitraum konnten nur in 50% der Fälle ermittelt werden.



$$RF = \frac{1}{6} \sum_{i=1}^6 (f(t_i) - f(t_0)) = \left[\frac{1}{6} \sum_{i=1}^6 f(t_i) \right] - f(t_0)$$

Für das Gesamtkollektiv war diese Berechnung der Reaktionsflächen für 7 Zeitpunkte nicht möglich, da häufiger einzelne Werte fehlten. Die Fehler bei der Berechnung der Reaktionsflächen können sehr stark zunehmen, wenn Werte nicht vorliegen, insbesondere am Anfang oder Ende des Meßzeitraums, bzw. an zwei benachbarten Meßzeitpunkten. Ein einfaches Modell der Berechnung einer Reaktionsfläche war verwendbar:



Dann ist: $RF = f(t_1) - f(t_0)$

Dieses Vorgehen kann als Reaktionsfläche, "Steigungs"-Winkel der Insulinkurve von 0 auf 5 Minuten, oder einfach als Insulinzunahme (Δ -Insulin) bezeichnet werden.

2. Optischer Vergleich zweier Meßtage.

Die k-, bzw. Δ -Insulinwerte zweier Meßtage lassen sich vergleichen, indem die Werte des ersten Untersuchungstages als Abszisse und die des zweiten Tages als Ordinate genommen werden und man in das so entstandene Plotdiagramm die 45-Grad-Achse einzeichnet. Liegen die Werte überwiegend unterhalb der Achse, so spricht das für eine Abnahme der Werte, und umgekehrt.

3. Rangbeschreibung für die zwei Meßtage.

Eine einfache verteilungsunabhängige Methode ist das Bilden von sogenannten Rangzahlen (15): Für jede Patientin werden die zwei k- respektive Δ -Insulinwerte genommen. Der kleinste Wert bekommt die Rangzahl 1, der nächste die Rangzahl 2, der zweitgrößte die Rangzahl 3 und der größte die Rangzahl 4. Bei gleichen Werten ("ties") werden die Rangzahlen gemittelt. Hierauf werden für jeden Meßtag die Rangzahlen aller Patientinnen addiert und somit Rangsummen gebildet. Aus den Rangsummen läßt sich dann erkennen, in welcher Reihenfolge die Werte überwiegend zueinander stehen, z.B. liegen am Meßtag mit der kleinsten Rangsumme überwiegend die kleinsten Werte.

Im Anschluß an die Berechnung der Rangsummen lassen sich Tests durchführen, z.B. der FRIEDMAN-Test (16), der untersucht, ob sich die Abweichungen der Rangsummen untereinander durch den Zufall erklären lassen, oder der Test von WILCOX-WILCOXON, mit dem sich

simultane Paarvergleiche zwischen je zwei Meßtagen durchführen lassen (15).

4. Zusammenhang von initialer Insulinfreisetzung (Δ -Insulin) und k-Wert.

Der lineare Zusammenhang wird gemessen durch den Korrelationskoeffizienten ($r = 0$ kein Zusammenhang; $r \rightarrow 1$ positiver Zusammenhang; $r \rightarrow -1$ negativer Zusammenhang). Dabei kann getestet werden, ob r nur zufällig von 0 verschieden ist. Außerdem ist die Berechnung der Regressionsgeraden Δ -Insulin = f (k-Wert) möglich (= "beste" Gerade durch die Punktwolke). Die Steigung der Regressionsgeraden b hat dasselbe Vorzeichen wie r , insbesondere ist $r = 0$ äquivalent zu $b = 0$.

Als einheitliches Signifikanzniveau wurden $\alpha = 5\%$ gewählt. Bei der Schilderung der Ergebnisse ist der Hinweis auf einen Unterschied in diesem Sinne gemeint.

V. ERGEBNISSE

1. Mittelwertsvergleiche der Glucose- und Serum-Insulinkonzentrationen nach intravenöser Belastung mit Glucose sowie der k-Werte

- 1.1. Glucosekonzentration.

Am ersten postoperativen Tag sind die Glucosekonzentrationen im Nüchternblut im Durchschnitt mit $\bar{x} = 120 \text{ mg/100 ml}$ gering höher im Vergleich zu präoperativ. Zu den übrigen Meßzeitpunkten 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten besteht kein Unterschied (Tabelle 2, Abb. 1/2).

- 1.2. Seruminsulinkonzentration

Wiederum finden sich postoperativ im Durchschnitt höhere Insulinkonzentrationen ($\bar{x} = 42,8 \pm 12,4 \text{ uE/ml}$). Außerdem zeigt Abbild. 2, daß der Glucosereiz im Vergleich zu präoperativ mit einer vermehrten initialen Insulinausschüttung beantwortet wird. Zu allen Meßzeitpunkten liegen die Insulinkonzentrationen postoperativ höher als präoperativ. Das Maximum der Insulinsekretion war bei 10 Minuten erreicht (Tabelle 2, Abb. 1/2).

- 1.3. k-Werte

Ausgehend von dem Modell des exponentiellen Abfalls der Glucose wurden die k-Werte rechnerisch ermittelt. Im Durchschnitt betragen die k-Werte präoperativ $1,16 \pm 0,26$ und postoperativ $1,09 \pm 0,32$. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht.

Tab. 2: Konzentrationen von Glucose und Seruminulin nüchtern und nach i.v. Belastung mit Glucose (0,33 g/kg KG) prae- und postoperativ (n = 60)

		nüchtern						60 Min.			
		101 ± 3	256 ± 34	234 ± 25	206 ± 26	182 ± 26	153 ± 23	134 ± 24			
Glucose mg/100 ml	prae- operativ										
	post- operativ	121 ± 19	270 ± 29	253 ± 28	222 ± 28	195 ± 30	172 ± 32	150 ± 33			
Insulin µE/ml	prae- operativ	28 ± 9	58 ± 15	52 ± 14	49 ± 15	44 ± 13	48 ± 14	39 ± 14			
	post- operativ	42 ± 12	98 ± 27	106 ± 28	103 ± 31	87 ± 25	78 ± 23	65 ± 25			

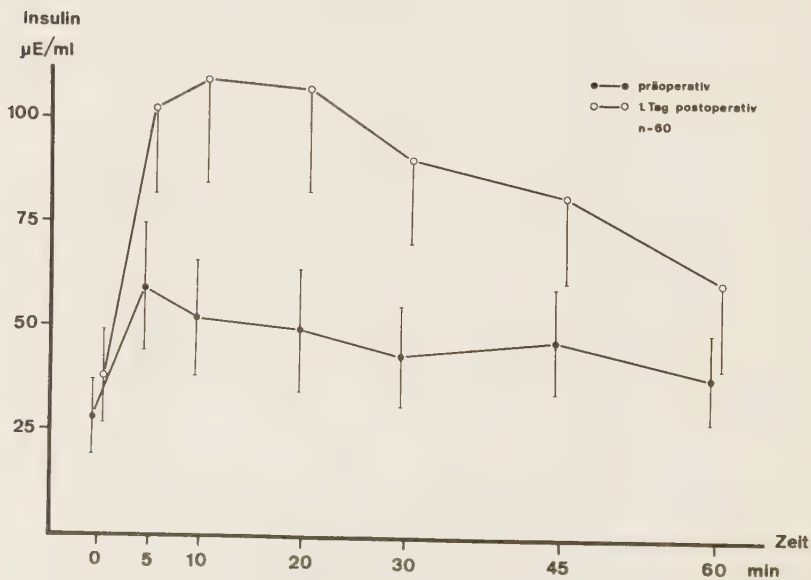
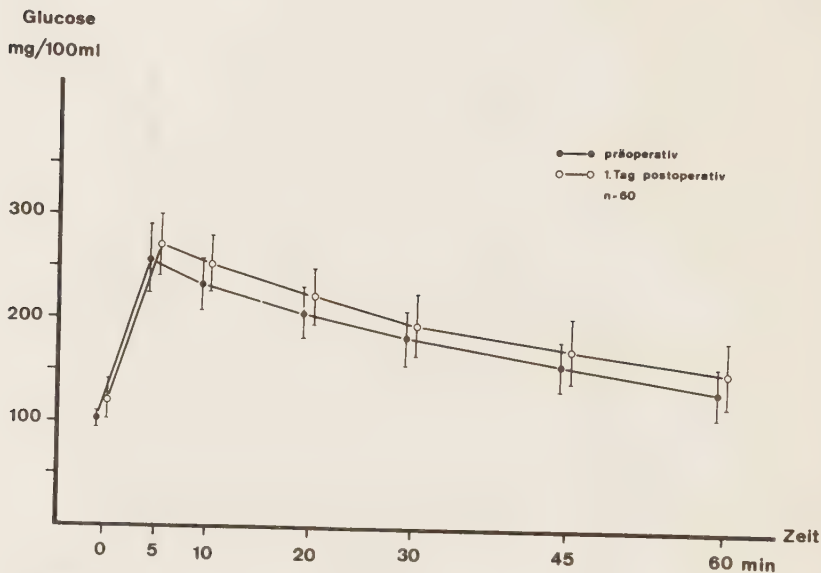


Abb. 1/2 : Konzentration von Glucose und Seruminulin
nach i.v. Belastung mit Glucose (0,33 g/kg KG)
präoperativ und 24 Std postoperativ (SEM)

2. Initiale Insulinfreisetzung (Δ -Insulin)

24 Stunden nach der Operation wird der Glucosereiz mit einer vermehrten Insulinausschüttung beantwortet. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine Minderung der Glucosetoleranz nicht festgestellt werden. Die k-Werte lagen noch im Normbereich.

Nimmt man an, daß keine Änderung der Verteilung der initialen Insulinfreisetzung auf den Glucosereiz hin vorläge, so würden oberhalb und unterhalb einer 45-Grad-Achse gleich viele Werte zu erwarten sein. Diese Nullhypothese ist am ersten postoperativen Tag nicht erfüllt (Abb.3). Der Befund ist mit $p \leq 0,05$ verschieden.

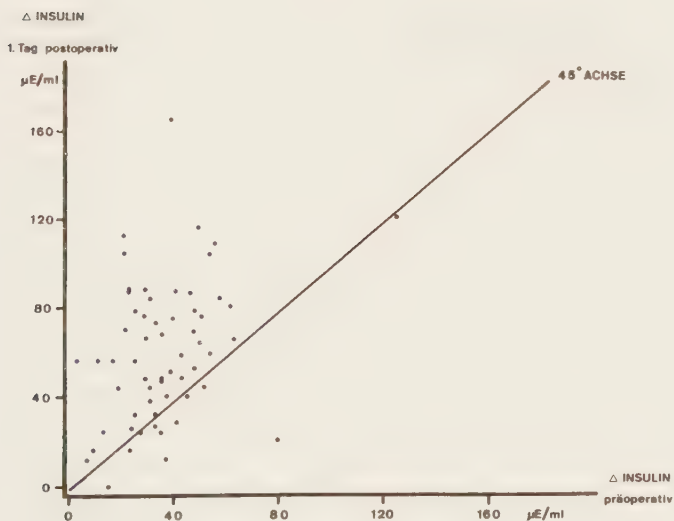


Abb. 3: Plotdiagramm
Initiale Insulinfreisetzung zum Zeitpunkt
5 Minuten nach Glucoseinjektion prä- und
postoperativ

3. Rangsummenvergleiche

3.1. Im Vergleich zu präoperativ wurde postoperativ initial mehr Insulin freigesetzt. Die Rangsumme beträgt präoperativ 62,0, 24 Stunden nach der Operation 80,0 ($p \leq 0,05$)

3.2. Eine maximale Insulinsekretion wurde am ersten postoperativen Tag zum Zeitpunkt 10 Minuten gemessen ($\bar{x} = 107 \mu\text{E/ml}$). Bei einem Erwartungswert von 135 betragen die Rangsummen zu den Meßzeitpunkten

5 Minuten	140,5
10 Minuten	152,5
20 Minuten	146,0
30 Minuten	101,0.

Die Abweichungen der Rangsummen sind mit $p \leq 0,01$ verschieden. Die Insulininkretionskurve ist nicht biphasisch. Nach 10 Minuten nimmt die Insulinkonzentration ab (Abb. 2).

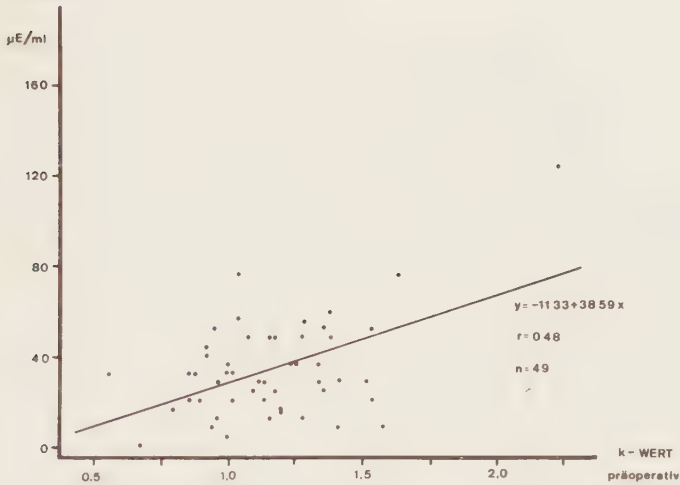
4. Beziehung initiale Insulinfreisetzung (Δ -Insulin)-Glucosetoleranz; Korrelation-Regression

Präoperativ besteht ein positiver linearer Zusammenhang zwischen k-Wert und initialer Insulinfreisetzung ($r = 0,48$). Am ersten postoperativen Tag beträgt der Korrelationskoeffizient $r = 0,64$. Aus Abbildung 4 und 5 ist zu ersehen, daß in besonderem Maße postoperativ eine Beziehung zwischen k-Wert und initialer Insulinfreisetzung besteht.

Glucose scheint am ersten postoperativen Tag gut verwertet zu werden. Eine Störung der Utilisation konnte nicht beobachtet werden.

Δ INSULIN

präoperativ



Δ INSULIN

1. Tag postoperativ

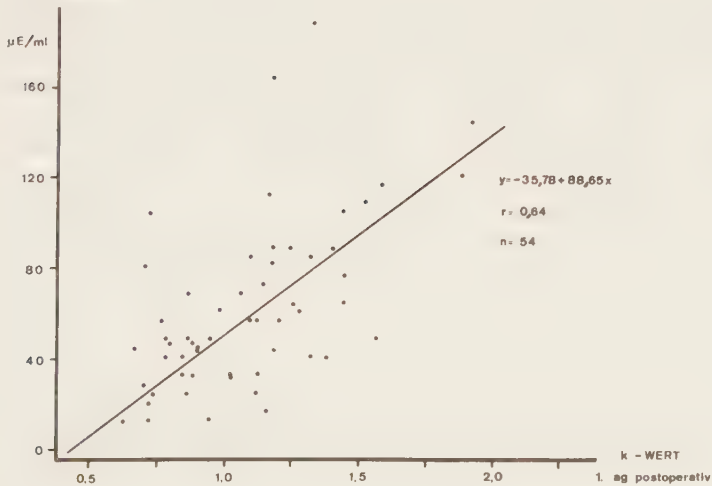


Abb.4 und 5: Beziehung k-Wert - initiale Insulininkretion prä- und postoperativ

VI. BESPRECHUNG

Stoffwechselregulationsmechanismen sind darauf ausgerichtet, das Fließgleichgewicht - steady state-Bedingungen - im Verhalten der Metaboliten in ihren jeweiligen Toleranzbereichen zu erhalten. Die Aufrechterhaltung dieses dynamischen Zustandes wird durch eine Reihe von Regulationsystemen gewährleistet. Reize wie chirurgischer Eingriff, Schock oder Trauma können Stoffwechselreaktionen, wie z.B. die Adrenalinausschüttung, eine Lipolysesteigerung oder andere in Gang bringen (Lit. b. 15). Derartige Veränderungen im Stoffwechselverhalten werden von SCHULTIS und Mitarbeiter die "Pathobiochemie des Postaggressionsstoffwechsels" genannt (20). Auf die überragende Bedeutung der Glucose im Stoffwechsel wird dabei hingewiesen. Hier ordnet sich auch der Eiweißhaushalt und damit der Aminosäurenstoffwechsel unter. Während der ersten 8 Tage nach mittelschweren chirurgischen Eingriffen bei Männern war die intravenöse Glucosetoleranz noch nicht zur Norm zurückgekehrt, obwohl diese Patienten bereits ab dem 4. postoperativen Tag wieder oral ernährt werden konnten. Auch bei traumatisierten Patienten, bei denen weder eine Nahrungskarenz, noch eine Operation oder auch nur eine Narkose erforderlich gewesen war, war ebenfalls eine Störung der Glucoseassimilationsfähigkeit nachzuweisen (19).

Für ein gynäkologisches Kollektiv, charakterisiert durch ein Durchschnittsalter von 52 Jahren und Übergewicht war die Frage interessant, wo die Grenze zwischen geordneten Regulationen und Dysregulationen in der postoperativen Phase liegt.

Der auffallendste Befund der vorliegenden Untersuchung ist die Tatsache, daß auf den adäquaten Reiz für die Insulinsekretion - nämlich die Glucoseinjektion - die Insulinkonzentrationen im Serum in der postoperativen Phase stärker als vor der Operation ansteigen (Tab.2; Abb.2). Ein Insulinmangel liegt nicht vor. Auch konnte eine Minderung der Utilisation von Glucose am ersten postoperativen Tag nicht festgestellt werden. Die Glucosehomöostase ist durch eine vermehrte Insulininkretion aufrechterhalten. Der Rangsummenvergleich der initialen Insulininkretion (Δ - Insulin zum Zeitpunkt 5 Minuten) macht zudem deutlich, daß die B-Zellen sehr rasch auf den Glucosereiz reagierten. Der Befund ist mit $p \leq 0,05$ gegenüber präoperativ verschieden.

Bei der intravenösen Injektion von Glucose ist zu berücksichtigen, daß keine gastrointestinalen Faktoren freigesetzt werden; somit auch die sogenannte enteroinsulinäre Achse umgangen wird. Es ist z.B. schon seit Jahren bekannt, daß die gleiche Menge Glucose eine unterschiedliche Insulinfreisetzung bewirkt, je nachdem, ob sie intravenös oder oral verabreicht wird. Eine Anzahl von Substanzen kann zudem die Insulinfreisetzung entweder hemmen oder stimulieren (7). Man unterscheidet dabei Substanzen, die die Insulinfreisetzung auch in Abwesenheit von Glucose herbeiführen, sowie Stoffe, die für ihre Wirkung die Anwesenheit von Glucose benötigen. Hier hat Glucose eine sogenannte permissive Wirkung auf die Insulinfreisetzung. Bisher ist immer noch umstritten, auf welche Weise Glucose die Insulinfreisetzung bewirkt.

Die Antwort der B-Zelle auf eine plötzliche Erhöhung der Glucosekonzentration, wie sie beim intravenösen Glucosetoleranztest eintritt, verläuft in der Regel biphasisch. Auch

der vorliegende Befund zeigt präoperativ einen angedeutet biphasischen Verlauf (Abb. 2). Zunächst kommt es zu einer sehr raschen Freisetzung von Insulin, das wahrscheinlich schon vorher gebildet und in Granula nahe der B-Zellenmembran gespeichert wurde. Daraufhin folgt ein zweiter langsamer Anstieg der Insulininkretion, der auch länger anhält. Dieses Insulin stammt wahrscheinlich aus einem zweiten Pool, der nicht nur gespeichertes, sondern auch neusynthetisiertes Insulin sowie geringe Mengen Proinsulin enthält. Dabei ist unklar, ob bei einem Untersuchungszeitraum von 60 Minuten bereits neusynthetisiertes Insulin freigesetzt wird (3). In der postoperativen Phase ist die Insulinsekretionskurve nicht durch zwei Phasen gekennzeichnet. Der Rangsummenvergleich sowie die Insulinsekretionskurve (siehe auch Tabelle 2) zeigen, daß es sich bei dem freigesetzten Insulin wahrscheinlich um gespeichertes Insulin handelt.

Wie bereits erwähnt, kann Übergewicht die Ursache einer anormalen Insulininkretion sein. Da jede Patientin die eigene Kontrolle darstellte (präoperativ-postoperativ), kann Adipositas nicht als Ursache der vermehrten Insulinausschüttung postoperativ angeführt werden unter gleichen Versuchsbedingungen.

Trotz einer Vielzahl von experimentellen Untersuchungen ist es nicht gerechtfertigt, die Beziehungen zwischen inkretorischer Funktion der B-Zelle und intrazellulärem Stoffwechsel von Glucose oder anderen Substraten sowie den diese Prozesse modellierend beeinflussenden Stoffen, etwa als gesichert anzusehen. Als einer der wenigen sowohl unter physiologischen Versuchsbedingungen, als auch in Modellversuchen gesicherten Befunde, ist die positive Korrelation von extrazellulärer Glucosekonzentration und sezerniertem

Insulin anzusehen. Bei der Insulinausschüttung handelt es sich jedoch nicht um einen einmal aktivierten, selbsttätig fortlaufenden Prozeß. Die Inkretionsgeschwindigkeit ist jederzeit von der aktuellen Glucosekonzentration abhängig (4/10/21). Konzentrationsänderungen führen sofort zu gleichsinnigen Änderungen der Insulinabgabe. Auch nach einem chirurgischen Eingriff am Genitale bei Frauen, die stabile Kreislaufverhältnisse und ein normales Blutbild aufwiesen, konnte ein linearer positiver Zusammenhang zwischen initial sezerniertem Insulin und dem k-Wert festgestellt werden. Je mehr initial Insulin auf den Glucosereiz hin freigesetzt wurde, um so höher lag der k-Wert. Postoperativ wird die Glucosehomöostase durch eine vermehrte Insulinbereitstellung und Freisetzung aufrecht erhalten. Hinweise für eine periphere Utilisationsminderung der Glucose fanden sich nicht.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von Insulin kann durch Streß in Folge von Trauma, Schock oder chirurgischem Eingriff beeinträchtigt werden.

Bei 60 Frauen, charakterisiert durch ein Durchschnittsalter von 52 Jahren und Übergewicht, wurde die Insulinausschüttung auf den Glucosereiz (0,33 g/kg KG) praeoperativ und 24 Stunden nach einem chirurgischen Eingriff am Genitale gemessen.

Im Vergleich zu praeoperativ bewirkt der Glucosereiz postoperativ eine vermehrte Insulininkretion ($p \leq 0,05$). Die Glucosetoleranz ist zu diesem Zeitpunkt nicht gestört. Eine Störung der peripheren Glucoseutilisation konnte nach gynäkologischen Operationen nicht beobachtet werden. Die Insulininkretionskurve verläuft monophasisch mit einem Gipfel zum Zeitpunkt 10 Minuten. Man kann annehmen, daß es sich bei dem vermehrt freigesetzten Insulin um gespeichertes Insulin handelt.

VIII. LITERATUR

1. CAREY, L.G., B.D. LOWERY, C.T. CLOUTIER:
Blood sugar and insulin response of humans
in shock.
Ann.Surg. 172, 342 (1972).
2. CATT, K.J., G.W. TREGGAR:
Science 158, 1570 (1967).
3. COARE, H.G., P.J. RANDLE:
Regulation of insulin secretion studied with
pieces of rabbit pancreas incubated in vitro.
Biochem.J. 93, 66 (1964).
4. FREDRICH, H., V. REICH, W. CREUTZFELDT:
Insulin secretion in vitro. I. Hemmung der
glucoseinduzierten Insulinabgabe durch Insulin.
Klin.Wschr. 43, 136 (1965).
5. HASLBECK, M., H. PRÖLS, H. FÖRSTER und H. MEHNERT:
Stoffwechseluntersuchungen zur oralen Glucose-
toleranz bei gesunden und bei subklinischen
Diabetikern.
Zschr.Ernährungswiss., Suppl. 15, 108 (1973).
6. HERBERT, V., K. LAU, C. GOTTLIEB and S. BLEICHER:
Coated charcoal immunoassay of insulin.
J.clin.Endocr. 25, 1043 (1965).
7. LACY, P.E.:
Lightmicroscopic and electron microscopic changes
and in vitro effects of sulfonylureas.
Handbook of Experimental Pharmacology.
H. MASKE (Hrsg.) Springer Verlag Heidelberg
Berlin New York 1971 S. 427.

8. LINDSETH, R.E.:
Postoperative glucose metabolism in diabetic and nondiabetic patients.
Arch.Surg. 106, 741 (1972).
9. LONG, C.L., J.L. SPENCER, J.M. KINNEY and J.M. GEIGER:
Carbohydrate metabolism in man:
Effect of elective operations and major injury
J.appl.Physiology 31, 110 (1971).
10. MALAISSE, W.J., F. MAILLISSE-LAGAE, D. MAHEW:
A possible role for the adenylcyclase system in insulin secretion.
J.clin.Invest. 46, 1724 (1967).
11. MUCK, B.R. und G. HOMMEL:
Seruminsulin und Blutglucose nach Langzeitbehandlung mit Ovulationsblockern.
Arch.Gynäk. (1976) z.Zt. in Druck.
12. PORTE, D.jr.:
Sympathetic regulation of insulin secretion. Its relation to diabetes mellitus.
Arch.intern.Med. 123, 252 (1969).
13. REAVEN, G., A. SILVERS and J. FARQUHAR:
Study of relationship between plasma insulin concentration and efficiency of glucose uptake in normal and mildly diabetic subjects.
Diabetes 19, 571 (1970).
14. ROSS, H., T.A. WELBORN, J.D.A. JOHNSTON and A.D.WRIGHT:
Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormone and hydrocortisone.
Lancet 10, 563 (1966).

15. SACHS, L.:
Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene
Stichproben.
In: Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1972
S. 422.
16. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1972
S. 488.
17. SCHMIDT, F.:
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und
Fructose nebeneinander.
Klin.Wschr. 39, 1244 (1961).
18. SCHALCH, Don S.:
The influence of physical stress and exercise
on growth hormone and insulin secretion in man.
J.Lab.& Clin.Med. 69, 256 (1967).
19. SCHULTIS, K.:
Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoff-
wechsel nach Operationen und Traumata.
Habilitationsschrift Gießen 1968.
20. SCHULTIS, K. und H. BEISBARTH:
Pathobiochemie des Postaggressionsstoffwechsels.
In: Ahnefeld, F.W., C. Burri, W. Dick,
M. Halmagyi
Infusionstherapie II: Parenterale Ernährung
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1975
S. 35.
21. YIP, G. and J. LOGOTHETOPOULOS:
A specific antiproinsulin serum and the presence
of proinsulin in calf serum.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 62, 415 (1969).

Bei Herrn Prof.Dr.Ober bedanke ich mich für die Arbeitsmöglichkeit in der Klinik einschließlich der Bereitstellung eines Laborplatzes.

Herr Dr.B.R.Muck von der Universitätsfrauenklinik in Erlangen hat das Thema zur Verfügung gestellt und mich durch vielerlei Anregungen und tatkräftige Hilfe unterstützt.Dafür und für seine stetige Gesprächsbereitschaft danke ich ihm ganz besonders.

Herrn Dr.G.Hommel vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Direktor: Prof.Dr.L.Horbach) danke ich für die Ausarbeitung des Rechenprogramms und für die entscheidende Hilfestellung bei der Auswertung der Daten.

Das Erlernen der Bestimmungsmethoden war ohne die Unterstützung und die Ratschläge der med.techn.Assistentinnen des chemischen und endokrinologischen Labors der Klinik,insbesondere durch Frau Keil,nicht möglich.

LEBENS LAUF

Am 22. Juli 1951 wurde ich, Joachim Stumpner, als erstes Kind meiner Eltern in Fürth/Bayern geboren. Mein Vater Philipp Stumpner ist als Betriebsmeister, meine Mutter Dorothea Stumpner als Angestellte beschäftigt.

In Wilhelmsdorf besuchte ich von 1957 bis 1961 die Volksschule. Von 1961 bis 1970 war ich Schüler des humanistischen Zweiges im Friedrich - Alexander - Gymnasium Neustadt/Aisch. Im Juni 1970 bestand ich die Reifeprüfung und bekam für das Wintersemester 1970/71 die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Friedrich - Alexander - Universität in Erlangen, wo ich seit dieser Zeit als Medizinstudent eingeschrieben bin.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Sommersemester 1971, die ärztliche Vorprüfung im Wintersemester 1972/73 und die ärztliche Prüfung im Sommersemester 1976 an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen ab.

Meine Promotionsarbeit begann ich im März 1974 an der Universitätsfrauenklinik in Erlangen.

Erlangen, im August 1976

Joachim Eberhard Stumpner

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990